



HAL
open science

Les carcinomes épidermoïdes métastatiques du canal anal : prise en charge actuelle et perspectives

Angélique Saint, Ludovic Evesque, Éric François

► **To cite this version:**

Angélique Saint, Ludovic Evesque, Éric François. Les carcinomes épidermoïdes métastatiques du canal anal : prise en charge actuelle et perspectives. Bulletin du Cancer, 2020, 107, pp.792 - 799. <10.1016/j.bulcan.2020.04.016>. <hal-03491394>

HAL Id: hal-03491394

<https://hal.science/hal-03491394v1>

Submitted on 22 Aug 2022

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire HAL, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



Distributed under a Creative Commons CC BY-NC 4.0 - Attribution - Non-commercial use - International License

Les carcinomes épidermoïdes du canal anal métastatiques : prise en charge actuelle et perspectives.

Metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal: current management and prospects.

Angélique SAINT*, Ludovic EVESQUE, Éric FRANCOIS.

Département d'oncologie médicale, Centre Antoine Lacassagne, Nice, France.

* **Auteur correspondant** : Angélique SAINT
Centre Antoine Lacassagne, 33 avenue de Valombrose, 06189 NICE
Mail : angelique.saint@yahoo.fr

RÉSUMÉ

Le cancer du canal anal est une maladie rare qui représente 2,5 % des cancers digestifs. Les carcinomes épidermoïdes représentent la forme histologique la plus fréquente. Leur incidence est en constante progression probablement en lien avec l'augmentation des infections à *Human Papilloma virus*. Les formes métastatiques représentent 20 % des cancers du canal anal en prenant en compte les formes diagnostiquées de façon synchrone ou après récurrence d'une maladie initialement localisée. Leur pronostic reste sombre avec un taux de survie à 5 ans estimé à 30 %. Le standard thérapeutique en première ligne reposant sur l'association du cisplatine au 5-Fluorouracile vient récemment d'être concurrencé par les schémas carboplatine - paclitaxel et docetaxel, cisplatine et 5-Fluorouracile qui deviennent de nouvelles options de traitement. En deuxième ligne thérapeutique il n'existe aucun consensus international. Les anti-EGFR et l'immunothérapie en association ou non avec d'autres molécules sont prometteurs mais ces résultats nécessitent d'être confirmés. Dans cette revue de la littérature nous rapportons les données actuelles et à venir dans la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du canal anal en récurrence locorégionale non résecable ou métastatiques.

Mots-clés : cancer du canal anal, traitements systémiques, chimiothérapie, anti-EGFR, immunothérapie, PD1.

SUMMARY

Anal canal cancer is a rare disease that accounts for 2.5 % of digestive cancers. Squamous cell carcinomas are the most common histological form. Their incidence is in progression, probably due to the increase in Human Papilloma Virus infections. Metastatic forms account for 20 % of anal canal cancers considering synchronous forms or metastatic recurrence of an initially localised disease. Their prognosis remains poor with an estimated 5-year survival rate of 30 %. The first-line therapeutic standard based on the combination of cisplatin with 5-Fluorouracil has recently been challenged by carboplatin - paclitaxel and docetaxel, cisplatin and 5-Fluorouracil regimens which are becoming new treatment options. In second-line setting there is no international consensus. Anti-EGFRs and immunotherapy in combination or not with other molecules are promising but these results need to be confirmed. In this review, we report current and future data in the management of squamous cell carcinomas of the anal canal in unresectable locoregional recurrence or metastatic stage.

Keywords: anal canal cancer, systemic treatments, chemotherapy, anti-EGFR, immunotherapy, PD1.

INTRODUCTION

Avec près de 1 000 cas par an diagnostiqués en France, le cancer du canal anal est une maladie rare qui représente 2,5 % des cancers digestifs [1,2]. La forme histologique prédominante est le carcinome épidermoïde (95 %) suivie par l'adénocarcinome. Depuis plusieurs années, son incidence est en constante progression probablement en lien avec l'augmentation des facteurs de risque qui lui sont associés en particulier les infections à *Human Papilloma Virus* (HPV). On estime que le phénotype à haut risque HPV 16 est détecté dans 89 % des cas [2,3]. Dans le cas des tumeurs localement évoluées, le traitement standard est une radiochimiothérapie comprenant de la mitomycine C plus du 5-fluorouracile (5FU) ou de la capecitabine dont l'objectif est à la fois curatif et conservateur [4-9]. La chirurgie par amputation abdomino-périnéale reste une option potentiellement curative chez les patients en

réponse incomplète après traitement, en cas de progression tumorale ou de récurrence après traitement au prix d'un impact important sur leur qualité de vie [10,11].

Les maladies métastatiques représentent environ 20 % des cas en prenant en compte les formes diagnostiquées de façon synchrone ou après récurrence non opérable d'une maladie localisée traitée initialement de manière curative [12,14]. Les atteintes métastatiques hépatiques et ganglionnaires sont les plus fréquentes. Le pronostic de ces patients reste sombre avec un taux de survie à cinq ans estimé à 30 % [15]. En raison de la rareté des formes métastatiques, le niveau de preuve des recommandations thérapeutiques actuelles est faible basé sur des données rétrospectives ou des essais de phase II sur de petits effectifs de patients. Nous présentons ici une revue de la littérature sur la prise en charge des carcinomes épidermoïdes du canal anal inopérables localement avancés ou métastatiques (Tableau 1) et les perspectives thérapeutiques dans ce domaine.

LA PRISE EN CHARGE EN PREMIÈRE LIGNE THÉRAPEUTIQUE : VERS DE NOUVEAUX STANDARDS.

L'association cisplatine (80 à 100 mg/m²) et 5-fluorouracile (5FU) (600 à 1 000 mg/m²) a jusqu'à présent constitué le traitement standard de première intention [16,17], bien que basé sur des données rétrospectives sur un faible nombre de patients [18-23]. Les données de la littérature révèlent des taux de réponse élevés (30 à 75 %) mais des durées de réponse courtes (mSSP de cinq à huit mois) [24].

L'activité anti-tumorale des taxanes en association à un sel de platine en première ligne thérapeutique a d'abord été rapportée dans des séries rétrospectives sur de faibles effectifs de patients avec des taux de réponse tumorale allant de 33 à 69 % [21,23,25]. Dans l'essai de phase II publié par Hainsworth et al., sur les sept patients présentant un carcinome épidermoïde du canal anal, l'association paclitaxel, carboplatine et 5FU permettait d'obtenir une réponse objective chez quatre patients dont deux réponses complètes. Les durées de réponse allaient de dix à plus de 63 mois au prix d'une toxicité hématologique et digestive importante (17 % de neutropénies fébriles, 25 % d'anémies, 19 % de thrombopénies et 17 % de diarrhées de grade supérieur à 3) [26].

En 2019, les résultats de la première étude de phase II randomisée, multicentrique et internationale comparant l'efficacité de l'association carboplatine (AUC5) plus paclitaxel (80 mg/m² hebdomadaire) au traitement standard par cisplatine (60 mg/m²) et 5FU (1 000 mg/m²) ont été présentés au congrès européen d'oncologie médicale (ESMO) [27]. Quatre-vingt-onze patients ont été inclus, 46 dans le bras cisplatine plus 5FU et 45 dans le bras carboplatine plus paclitaxel. Les taux de réponse étaient similaires entre les deux bras (57,1 % versus 59,0 %) avec cependant moins de toxicités rapportées avec l'association carboplatine et paclitaxel. De plus, le schéma carboplatine plus paclitaxel permettait une amélioration significative de la survie globale des patients passant de 12,3 mois dans le bras standard à vingt mois dans le bras expérimental (p = 0,014). Ces résultats permettent de considérer cette association comme un nouveau standard de traitement en première ligne.

Parallèlement, l'essai de phase II multicentrique français EPITOPES HPV02 a évalué l'efficacité de l'ajout du docetaxel au traitement de référence par cisplatine et 5FU (DCF) [28]. Soixante-six patients ayant un carcinome épidermoïde du canal anal en récurrence locorégionale non résécable ou métastatique ont reçu soit six cycles de DCF standard (D 75 mg/m² et C 75 mg/m² à J1 et 750 mg/m²/jour de 5FU sur cinq jours toutes les trois semaines) soit huit cycles de DCF modifié (mDCF) (D 40 mg/m² et C 40 mg/m² à J1 et 1 200 mg/m²/jour de 5FU sur deux jours toutes les deux semaines). Le taux de réponse

objectif était de 86 % (DCF 89 % vs mDCF 83 %), la médiane de survie sans progression de onze mois et le taux de survie globale à douze mois de 83 % avec une médiane non atteinte dans les deux groupes. Le taux de toxicités de grade 3-4 principalement hématologiques et digestives était de 70 % et était plus important avec le DCF standard (83 % vs 53 % avec le mDCF). Aucune toxicité non hématologique de grade 4 ni neutropénie fébrile n'était observée dans le groupe mDCF contre 8 % et 14 % avec le DCF standard. Malgré l'absence de phase III comparative, ces résultats impressionnants placent le schéma mDCF comme un nouveau standard de première ligne chez les patients présentant un état général conservé. L'actualisation du thésaurus français d'oncologie digestive est en cours afin d'inclure ces deux nouvelles options thérapeutiques en première ligne [29].

Il n'existe pas d'étude ayant spécifiquement analysé la tolérance et l'efficacité de la chimiothérapie chez les patients séropositifs au VIH ayant un carcinome épidermoïde du canal anal métastatique. Cependant, l'opinion générale est que la gestion de ces patients ne doit pas être différente de celle des patients séronégatifs sous réserve d'une surveillance régulière du taux de lymphocytes CD4+ et de la mise en place d'une prophylaxie antibiotique des maladies opportunistes. Dans l'essai InterAACT, les patients séropositifs au VIH étaient éligibles s'ils étaient sous trithérapie avec un taux de CD4+ supérieur ou égal à 200/mm³ ou avec une charge virale indétectable si le taux de CD4+ était inférieur à 200/mm³. Dans EPITOPES HPV02, les patients séropositifs pouvaient être inclus si leur taux de CD4+ était supérieur ou égal à 400/mm³. Seuls deux patients VIH positifs ont été traités par DCF. Le premier a obtenu une stabilisation tumorale et le deuxième une réponse complète prolongée sans modification significative de leurs taux de CD4+ et avec un profil de tolérance acceptable.

À notre connaissance, il n'existe pas de donnée concernant les stratégies de maintenance après une chimiothérapie de première ligne. Dans le cas particulier des maladies oligométastatiques, il semblerait que, chez des patients très sélectionnés, une prise en charge multimodale associant une chimiothérapie systémique à des traitements ablatifs locaux par chirurgie, radiothérapie ou radiofréquence, permette un meilleur contrôle tumoral et un allongement de la survie des patients. Une série rétrospective sur 50 patients rapporte une amélioration significative de la médiane de survie globale de 22 mois chez les patients ayant bénéficié d'une prise en charge multimodale versus treize mois (p= 0,002) [30].

PRISE EN CHARGE LORS DES LIGNES ULTÉRIEURES : MISE AU POINT ET PERSPECTIVES.

On estime qu'environ un tiers des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal en situation localement avancée non opérable ou métastatique sont éligibles à une deuxième ligne de traitement [23]. Il n'existe, à ce jour, aucun consensus quant à la prise en charge de ces tumeurs après échec d'une première ligne de chimiothérapie.

[La Chimiothérapie.](#)

Concernant l'efficacité des taxanes, dans une série rétrospective de sept patients, une réponse partielle a été rapportée chez quatre patients traités par paclitaxel après échec d'une chimiothérapie par cisplatine et 5FU [31]. L'association carboplatine plus paclitaxel a été évaluée dans une étude rétrospective sur 6 patients avec mise en évidence d'une seule stabilisation tumorale [25]. Plus récemment, dans la série rétrospective rapportée par Sclafani et al., parmi les 21 patients ayant reçu une deuxième ligne thérapeutique, huit patients avaient

été traités par paclitaxel en association ou non à du carboplatine avec une médiane de survie sans progression en deuxième ligne de 3,2 mois (2,5-7,1 mois) [23].

Toutefois, on peut penser que le changement des pratiques dans le choix de la chimiothérapie de première ligne pourrait réduire l'utilisation des sels de platine et des taxanes en deuxième ligne de traitement.

Dans cette perspective, l'efficacité de l'association mitomycine et 5FU a récemment été étudiée de manière rétrospective chez dix-neuf patients. Sept patients (37 %) présentaient une maladie métachrone qui avait déjà été traitée par mitomycine et 5FU en association à une radiothérapie au stade localisé. Malgré un taux de réponse objectif de 26 %, les gains en survie sans progression et en survie globale restaient limités, respectivement de trois et sept mois [32].

Les anti-EGFR

Par analogie avec les tumeurs de la sphère ORL, les carcinomes épidermoïdes du canal anal présentent une forte expression de l'EGFR associée à un faible taux de mutation RAS et BRAF faisant d'eux des candidats potentiels pour les thérapies anti-EGFR [33-35]. Leur efficacité après échec d'une première ligne de chimiothérapie a été évaluée dans des séries rétrospectives en association ou non avec d'autres cytotoxiques. Dans l'étude de Rogers et al., dix-sept patients ont reçu du cetuximab ou du panitumumab en association à une chimiothérapie conventionnelle en deuxième ou troisième ligne thérapeutique avec un taux de réponse objectif de 35 % et 24 % de stabilisation tumorale. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 7,3 et 24,7 mois [36]. Plus récemment, une série rétrospective de treize patients traités par un anti-EGFR en monothérapie ou en association avec une chimiothérapie à base d'irinotecan en première ligne ou ultérieurement a été rapportée. Les résultats sur cette population hétérogène mettaient en évidence un taux de réponse tumorale intéressant de 31 %, les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 4,4 et 11,4 mois [37]. Les anti-EGFR ne sont actuellement pas recommandés mais ces résultats prometteurs pourraient servir de bases à de futurs essais de phase II ou III.

L'immunothérapie

L'infection à HPV représente le facteur de risque principal des carcinomes épidermoïdes du canal anal. Le mécanisme repose, entre autres, sur la capacité de transformation de l'épithélium anal en tumeur invasive par les protéines virales E6 et E7 de l'HPV [38-40]. Ces oncoprotéines sont immunogènes et vont permettre le recrutement de lymphocytes T infiltrant la tumeur (TIL) [41,42]. Une densité élevée de lymphocytes T CD8 intra et péri-tumoraux est associée à un meilleur pronostic et une meilleure survie des patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal [43]. Au stade localisé, l'évaluation des scores de TIL combinés au statut p16 positif des tumeurs permet de stratifier efficacement le pronostic des patients après traitement par radiochimiothérapie. En effet, dans une étude de cohorte rétrospective portant sur 284 patients, les tumeurs avec des scores TIL élevés présentaient un taux de rechute de 8 % versus 37 % chez les patients dont le score TIL était nul ou faible [44]. Cependant, la liaison du ligand PD-L1 exprimé par les cellules tumorales au PD1 situé à la surface des lymphocytes T agit comme un verrou inhibant les mécanismes de l'immunité anti-tumorale [45].

Dans ce contexte, les thérapies ciblant ces points de contrôle immunitaires sont une approche prometteuse. Deux études évaluant l'efficacité des inhibiteurs de PD1 ont été publiées. La première est une étude de phase II évaluant l'efficacité du nivolumab chez 37 patients après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Une réponse tumorale était obtenue chez neuf

patients (24 %) et sept patients ont présenté des réponses prolongées avec une durée médiane de réponse de 5,8 mois. La survie sans progression et la survie globale étaient respectivement de 4,1 et 11,5 mois [46]. La deuxième est une étude de phase Ib sur 24 patients présentant un carcinome épidermoïde du canal anal localement avancé ou métastatique sur-exprimant PD-L1 (≥ 1 %) traités par pembrolizumab après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie. Un contrôle tumoral était observé chez 58 % des patients (quatre réponses partielles et dix stabilisations tumorales) sans toxicité limitante [47]. Récemment, l'étude de phase II KEYNOTE 158, présentée au dernier congrès américain d'oncologie digestive (ASCO GI) [48], a confirmé les résultats prometteurs précédemment obtenus avec un taux de réponse objectif de 10,7 % sur l'ensemble de la population et allant jusqu'à 14,7 % chez les patients ayant un statut PD-L1 positif. La réponse tumorale était maintenue pour l'ensemble des patients à six mois et pour 90 % d'entre eux à deux ans. La médiane de survie sans progression était quant à elle limitée à deux mois et la médiane de survie globale était de 11,9 mois.

En 2018, sur la base de ces résultats le NCCN Clinical Practice Guideline a considéré le nivolumab et le pembrolizumab comme étant une option en deuxième ligne thérapeutique [49]. Cependant, en l'absence d'essai randomisé disponible, ils ne sont actuellement pas recommandés en Europe.

Il n'existe pas de biomarqueur prédictif de la réponse aux inhibiteurs de PD1 permettant de déterminer quels patients vont pouvoir tirer un réel bénéfice de ces traitements. Dans l'étude de Morris et al., l'analyse des biopsies tissulaires chez treize patients traités par nivolumab a permis de comparer les profils de biomarqueurs des répondeurs et des non-répondeurs. L'ensemble des tumeurs étaient HPV positives limitant la possibilité d'associer le bénéfice de l'immunothérapie au statut tumoral HPV dans cette cohorte de patients. Cependant, avant traitement, les tumeurs des patients répondeurs présentaient une concentration plus importante de lymphocytes T cytotoxiques activés mais également une plus forte expression de PD1 par les cellules immunitaires et de PD-L1 par les cellules tumorales. Ces résultats suggèrent qu'il pourrait exister une corrélation entre la réponse tumorale à l'immunothérapie et la présence d'un micro-environnement tumoral inflammatoire.

Un des moyens d'améliorer les résultats de l'immunothérapie pourrait être la combinaison de traitements. Récemment, un essai de phase II a étudié l'efficacité potentielle de l'association du nivolumab avec un vaccin ciblant l'HPV-16 chez 24 patients atteints d'un cancer avancé p16 positif dont un cancer du canal anal [50]. Le taux de réponse global était de 33 % dont une réponse complète et prolongée chez le patient présentant un cancer du canal anal. Les médianes de survie sans progression et de survie globale étaient respectivement de 2,7 et 17,5 mois dans ce cas. Ces résultats doivent être confirmés par un essai clinique randomisé.

LES ÉTUDES À VENIR (Tableau 2).

En première ligne thérapeutique, l'association de l'atezolizumab au schéma mDCF est évaluée dans l'essai de phase II randomisé SCARCE conduit par le GERCOR sur 99 patients avec pour objectif principal la survie sans progression (NCT03519295).

En ce qui concerne les lignes ultérieures, l'essai de phase II PODIUM-202 (NCT03597295) évalue l'efficacité du INCMGA00012, un inhibiteur de PD1, en monothérapie, chez 81 patients atteints d'un carcinome épidermoïde du canal anal métastatique ayant progressé après une chimiothérapie à base de sels de platine. L'objectif principal de cette étude est le taux de réponse et les premiers résultats devraient être présentés d'ici un an.

L'association anti-EGFR et immunothérapie est à l'étude dans l'essai de phase II randomisé CARACAS (NCT03944252). Il s'agit de comparer l'efficacité d'un traitement par cetuximab plus avelumab versus avelumab en monothérapie chez 54 patients présentant un carcinome du canal anal localement avancé ou métastatique en progression après au moins une ligne de traitement.

L'efficacité d'un double blocage par nivolumab plus ou moins ipilimumab est évaluée dans un essai de phase II (NCT02314169) sur 137 patients dont les deux objectifs principaux sont le taux de réponse et la survie sans progression.

Enfin, l'association d'un inhibiteur de *check point* à un blocage anti-angiogénique est à l'étude dans un essai de phase II randomisé. L'activité antitumorale de l'anti PD-1 BI 754091 en monothérapie ou en association avec un anti VEGF/Ang2, le BI 836880, est évaluée après échec d'au moins une ligne de chimiothérapie chez 120 patients (EudraCT No. 2019-004749-33).

CONCLUSION

Sur la base des dernières publications, le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal métastatiques en première ligne repose sur un doublet ou un triplet de cytotoxiques permettant d'obtenir des taux de réponse élevés (30 à 86 %) contrastant avec des durées de réponse courtes (quatre à onze mois). Une prise en charge multimodale reste possible dans le cas des maladies oligométastatiques chez des patients sélectionnés. En deuxième ligne thérapeutique, il n'existe aucun consensus international. Les anti-EGFR et l'immunothérapie sont des traitements prometteurs. Les anti PD1 permettent d'obtenir des réponses tumorales chez une fraction de patients (10,7 à 24 %) parfois de manière prolongée. Ces résultats doivent être confirmés dans des essais thérapeutiques de même que l'efficacité de leur association avec d'autres molécules. L'amélioration de la compréhension de la biologie des tumeurs reste indispensable afin d'identifier des biomarqueurs prédictifs de réponse aux traitements qui pourront guider le choix de nos futures stratégies thérapeutiques

Conflit d'intérêt : aucun

RÉFÉRENCES

- [1] Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics, 2019. *CA Cancer J Clin* 2019;69:7–34.
- [2] De Martel C, Plummer M, Vignat J, Franceschi S. Worldwide burden of cancer attributable to HPV by site, country and HPV type. *Int J Cancer* 2017;141:664–70.
- [3] Islami F, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Bray F, Jemal A. International trends in anal cancer incidence rates. *Int J Epidemiol* 2017;46:924–38.
- [4] Epidermoid anal cancer: results from the UKCCCR randomised trial of radiotherapy alone versus radiotherapy, 5-fluorouracil, and mitomycin. UKCCCR Anal Cancer Trial Working Party. UK Co-ordinating Committee on Cancer Research. *Lancet* 1996;348:1049–54.
- [5] Flam M, John M, Pajak TF, Petrelli N, Myerson R, Doggett S, et al. Role of mitomycin in combination with fluorouracil and radiotherapy, and of salvage chemoradiation in the definitive nonsurgical treatment of epidermoid carcinoma of the anal canal: results of a phase III randomized intergroup study. *JCO* 1996;14:2527–39.
- [6] Bartelink H, Roelofsen F, Eschwege F, Rougier P, Bosset JF, Gonzalez DG, et al.

Concomitant radiotherapy and chemotherapy is superior to radiotherapy alone in the treatment of locally advanced anal cancer: results of a phase III randomized trial of the European Organization for Research and Treatment of Cancer Radiotherapy and Gastrointestinal Cooperative Groups. *J Clin Oncol* 1997;15:2040–9.

[7] Northover J, Glynne-Jones R, Sebag-Montefiore D, James R, Meadows H, Wan S, et al. Chemoradiation for the treatment of epidermoid anal cancer: 13-year follow-up of the first randomised UKCCCR Anal Cancer Trial (ACT I). *Br J Cancer* 2010;102:1123–8.

[8] James RD, Glynne-Jones R, Meadows HM, Cunningham D, Myint AS, Saunders MP, et al. Mitomycin or cisplatin chemoradiation with or without maintenance chemotherapy for treatment of squamous-cell carcinoma of the anus (ACT II): a randomised, phase 3, open-label, 2 × 2 factorial trial. *Lancet Oncol* 2013;14:516–24.

[9] Oliveira SCR, Moniz CMV, Riechelmann R, Alex AK, Braghirolli MI, Bariani G, et al. Phase II Study of Capecitabine in Substitution of 5-FU in the Chemoradiotherapy Regimen for Patients with Localized Squamous Cell Carcinoma of the Anal Canal. *J Gastrointest Cancer* 2016;47:75–81.

[10] Mariani P, Ghanneme A, De la Rochefordière A, Girodet J, Falcou MC, Salmon RJ. Abdominoperineal Resection for Anal Cancer. *Diseases of the Colon & Rectum* 2008;51:1495–1501.

[11] Lefèvre JH, Corte H, Tiret E, Boccara D, Chaouat M, Touboul E, et al. Abdominoperineal resection for squamous cell anal carcinoma: survival and risk factors for recurrence. *Ann Surg Oncol* 2012;19:4186–92.

[12] Das P, Bhatia S, Eng C, Ajani JA, Skibber JM, Rodriguez-Bigas MA, et al. Predictors and Patterns of Recurrence After Definitive Chemoradiation for Anal Cancer. *International Journal of Radiation Oncology Biology Physics* 2007;68:794–800.

[13] Eng C. Anal Cancer: Current and Future Methodology. *Cancer Investigation* 2006;24:535–44.

[14] Gunderson LL, Winter KA, Ajani JA, Pedersen JE, Moughan J, Benson AB, et al. Long-Term Update of US GI Intergroup RTOG 98-11 Phase III Trial for Anal Carcinoma: Survival, Relapse, and Colostomy Failure With Concurrent Chemoradiation Involving Fluorouracil/Mitomycin Versus Fluorouracil/Cisplatin. *Journal of Clinical Oncology* 2012;30:4344–51.

[15] Cancer of the Anus, Anal Canal, and Anorectum - Cancer Stat Facts. SEER n.d. <https://seer.cancer.gov/statfacts/html/anus.html> (accessed October 2, 2019).

[16] Glynne-Jones R, Nilsson PJ, Aschele C, Goh V, Peiffert D, Cervantes A, et al. Anal cancer: ESMO-ESSO-ESTRO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. *Radiother Oncol* 2014;111:330–9.

[17] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology Anal. *J Natl Compr Canc Netw* 2018;16:852–71.

[18] Ajani JA, Carrasco CH, Jackson DE, Wallace S. Combination of cisplatin plus fluoropyrimidine chemotherapy effective against liver metastases from carcinoma of the anal canal. *The American Journal of Medicine* 1989;87:221–4.

[19] Tanum G. Treatment of relapsing anal carcinoma. *Acta Oncol* 1993;32:33–5.

[20] Faivre C, Rougier P, Ducreux M, Mitry E, Lusinchi A, Lasser P, et al. 5-fluorouracil and cisplatin combination chemotherapy for metastatic squamous-cell anal cancer. *Bull Cancer* 1999;86:861–5.

[21] Eng C, Chang GJ, Nancy You Y, Das P, Rodriguez-Bigas M, Xing Y, et al. The role of systemic chemotherapy and multidisciplinary management in improving the overall survival of patients with metastatic squamous cell carcinoma of the anal canal. *Oncotarget* 2014;5:11133–42.

[22] Glynne-Jones R, Saleem W, Harrison M, Mawdsley S, Hall M. Background and Current Treatment of Squamous Cell Carcinoma of the Anus. *Oncol Ther* 2016;4:135–72.

- [23] Sclafani F, Morano F, Cunningham D, Baratelli C, Kalaitzaki E, Watkins D, et al. Platinum-Fluoropyrimidine and Paclitaxel-Based Chemotherapy in the Treatment of Advanced Anal Cancer Patients. *Oncologist* 2017;22:402–8.
- [24] Sclafani F, Rao S. Systemic Therapies for Advanced Squamous Cell Anal Cancer. *Curr Oncol Rep* 2018;20:53.
- [25] Kim R, Byer J, Fulp WJ, Mahipal A, Dinwoodie W, Shibata D. Carboplatin and paclitaxel treatment is effective in advanced anal cancer. *Oncology* 2014;87:125–32.
- [26] Hainsworth JD, Burris HA, Meluch AA, Baker MN, Morrissey LH, Greco FA. Paclitaxel, carboplatin, and long-term continuous infusion of 5-fluorouracil in the treatment of advanced squamous and other selected carcinomas: results of a Phase II trial. *Cancer* 2001;92:642–9.
- [27] Rao S, Sclafani F, Eng C, et al. InterAACT: A multicentre open label randomised phase II advanced anal cancer trial of cisplatin (CDDP) plus 5-fluorouracil (5-FU) vs carboplatin (C) plus weekly paclitaxel (P) in patients (pts) with inoperable locally recurrent (ILR) or metastatic treatment naïve disease - An International Rare Cancers Initiative (IRCI) trial. *Ann Oncol* 2018;29.
- [28] Kim S, François E, André T, Samalin E, Jary M, El Hajbi F, et al. Docetaxel, cisplatin, and fluorouracil chemotherapy for metastatic or unresectable locally recurrent anal squamous cell carcinoma (Epitopes-HPV02): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *Lancet Oncol* 2018;19:1094–106.
- [29] Moureau-Zabotto L, Vendrely V, Abramowitz L, Borg C, Francois E, Goere D, et al. Anal cancer: French Intergroup Clinical Practice Guidelines for diagnosis, treatment and follow-up (SNFGE, FFCD, GERCOR, UNICANCER, SFCD, SFED, SFRO, SNFCP). *Dig Liver Dis* 2017;49:831–40.
- [30] Evesque L, Benezery K, Follana P, Tuan Falk A, Doyen J, Reure J, et al. Multimodal Therapy of Squamous Cell Carcinoma of the Anus With Distant Metastasis: A Single-Institution Experience. *Dis Colon Rectum* 2017;60:785–91.
- [31] Abbas A, Nehme E, Fakih M. Single-agent paclitaxel in advanced anal cancer after failure of cisplatin and 5-fluorouracil chemotherapy. *Anticancer Res* 2011;31:4637–40.
- [32] Saint A, Evesque L, Falk AT, Cavaglione G, Montagne L, Benezery K, et al. Mitomycin and 5-fluorouracil for second-line treatment of metastatic squamous cell carcinomas of the anal canal. *Cancer Med* 2019;8:6853–9.
- [33] Paliga A, Onerheim R, Gologan A, Chong G, Spatz A, Niazi T, et al. EGFR and K-ras gene mutation status in squamous cell anal carcinoma: a role for concurrent radiation and EGFR inhibitors? *Br J Cancer* 2012;107:1864–8.
- [34] Prigge E-S, Urban K, Stiegler S, Müller M, Kloor M, Mai S, et al. No evidence of oncogenic KRAS mutations in squamous cell carcinomas of the anogenital tract and head and neck region independent of human papillomavirus and p16(INK4a) status. *Hum Pathol* 2014;45:2347–54.
- [35] Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, Geertsen PF, Havsteen H. KRAS and BRAF mutations in anal carcinoma. *APMIS* 2015;123:53–9.
- [36] Rogers JE, Ohinata A, Silva NN, Mehdizadeh A, Eng C. Epidermal growth factor receptor inhibition in metastatic anal cancer. *Anticancer Drugs* 2016;27:804–8.
- [37] Kim DW, Byer J, Kothari N, Mahipal A, Chang YD, Kim RD. EGFR Inhibitors in Patients with Advanced Squamous Cell Anal Carcinomas: A Single-Institution Experience. *Oncology* 2017;92:190–6.
- [38] Scheffner M, Werness BA, Huibregtse JM, Levine AJ, Howley PM. The E6 oncoprotein encoded by human papillomavirus types 16 and 18 promotes the degradation of p53. *Cell* 1990;63:1129–36.
- [39] Werness BA, Levine AJ, Howley PM. Association of human papillomavirus types 16 and 18

E6 proteins with p53. *Science* 1990;248:76–9.

[40] Balsitis SJ, Sage J, Duensing S, Münger K, Jacks T, Lambert PF. Recapitulation of the effects of the human papillomavirus type 16 E7 oncogene on mouse epithelium by somatic Rb deletion and detection of pRb-independent effects of E7 in vivo. *Mol Cell Biol* 2003;23:9094–103.

[41] Welters MJP, de Jong A, van den Eeden SJF, van der Hulst JM, Kwappenberg KMC, Hassane S, et al. Frequent display of human papillomavirus type 16 E6-specific memory t-Helper cells in the healthy population as witness of previous viral encounter. *Cancer Res* 2003;63:636–41.

[42] de Jong A, van Poelgeest MIE, van der Hulst JM, Drijfhout JW, Fleuren GJ, Melief CJM, et al. Human papillomavirus type 16-positive cervical cancer is associated with impaired CD4+ T-cell immunity against early antigens E2 and E6. *Cancer Res* 2004;64:5449–55.

[43] Hu W-H, Miyai K, Cajas-Monson LC, Luo L, Liu L, Ramamoorthy SL. Tumor-infiltrating CD8(+) T lymphocytes associated with clinical outcome in anal squamous cell carcinoma. *J Surg Oncol* 2015;112:421–6.

[44] Gilbert DC, Serup-Hansen E, Linnemann D, Høgdall E, Bailey C, Summers J, et al. Tumour-infiltrating lymphocyte scores effectively stratify outcomes over and above p16 post chemo-radiotherapy in anal cancer. *Br J Cancer* 2016;114:134–7.

[45] Ribas A. Adaptive Immune Resistance: How Cancer Protects from Immune Attack. *Cancer Discov* 2015;5:915–9.

[46] Morris VK, Salem ME, Nimeiri H, Iqbal S, Singh P, Ciombor K, et al. Nivolumab for previously treated unresectable metastatic anal cancer (NCI9673): a multicentre, single-arm, phase 2 study. *The Lancet Oncology* 2017;18:446–53.

[47] Ott PA, Piha-Paul SA, Munster P, Pishvaian MJ, van Brummelen EMJ, Cohen RB, et al. Safety and antitumor activity of the anti-PD-1 antibody pembrolizumab in patients with recurrent carcinoma of the anal canal. *Annals of Oncology* 2017;28:1036–41.

[48] Marabelle A, Cassier PA, Fakih M, Guren TK, Italiano A, Kao SC-H, et al. Pembrolizumab for advanced anal squamous cell carcinoma (ASCC): Results from the multicohort, phase II KEYNOTE-158 study. *JCO* 2020;38:1–1.

[49] Benson AB, Venook AP, Al-Hawary MM, Cederquist L, Chen Y-J, Ciombor KK, et al. Anal Carcinoma, Version 2.2018, NCCN Clinical Practice Guidelines in Oncology. *Journal of the National Comprehensive Cancer Network* 2018;16:852–71.

[50] Massarelli E, William W, Johnson F, Kies M, Ferrarotto R, Guo M, et al. Combining Immune Checkpoint Blockade and Tumor-Specific Vaccine for Patients With Incurable Human Papillomavirus 16-Related Cancer: A Phase 2 Clinical Trial. *JAMA Oncol* 2019;5:67–73.

Tableau 1. Récapitulatif des principales études dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal localement avancés ou métastatiques.

Auteur	Traitement	Ligne thérapeutique	Type d'étude	Nombre de patients N	Taux de réponse (%)	mSSP (mois)	mSG (mois)
Chimiothérapie							
Ajani et al. , 1989	Cisplatine + 5FU	1	série retrospective	3	ND	17	ND
Tanum et al. , 1993	Cisplatine + 5FU	1	série retrospective	8	75	ND	12
Faivre et al. , 1999	Cisplatine + 5FU	1	série retrospective	19	66	ND	34,5
Hainsworth et al. , 2001	Paclitaxel + Carboplatine + 5FU	1	Phase II	7	57	26	ND
Abbas et al., 2011	Paclitaxel	2	série retrospective	7	57	ND	ND
Eng et al. , 2014	Cisplatine + 5FU	1	série retrospective	42	57	8	ND
	Carboplatine + paclitaxel	1		24	33	4	ND
Kim et al. , 2014	Carboplatine + paclitaxel	1	série retrospective	12	69	ND	12,1
	carboplatine + paclitaxel	2		6	0	ND	11,3
Scalafani et al. , 2017	Cis/carboplatine + fluoropyrimidine	1	série retrospective	32	34	5,8	ND
	Paclitaxel +/- carboplatine	1 et ≥ 2		15	53	ND	ND
	MMC + fluoropyrimidine	1		6	67	ND	ND
Kim et al. , 2018	Docetaxel + cisplatine + 5FU	1	Phase II	66	86	11	ND
Rao et al. , ESMO 2018	Cisplatine + 5FU	1	Phase II randomisée	46	57	5,7	12,3
	Carboplatine + paclitaxel	1		45	59	8,1	20
Saint et al. , 2019	MMC + 5FU	2	série retrospective	19	26	3	7
Anti-EGFR							
Rogers et al. , 2016	Cetuximab ou panitumumab + chimiothérapie	2 et 3	série retrospective	17	35	7,3	24,7
Kim et al., 2017	Cetuximab ou panitumumab +/- irinotecan	1 et ≥ 2	série retrospective	13	31	4,4	11,4
Immunothérapie							
Morris et al. , 2017	Nivolumab	≥ 2	Phase II	37	24	4,1	11,5
Ott et al. , 2017	Pembrolizumab	1 et ≥ 2	Phase Ib	24	17	3	9,3
Marabelle et al. , ASCO GI 2020	Pembrolizumab	≥ 2	Phase II	112	10,7	2	11,9

mSSP médiane de survie sans progression, mSG médiane de survie globale, ND non disponible, 5FU 5-fluorouracile, MMC mitomycine C.

Tableau 2. Récapitulatif des principaux essais à venir dans le traitement des carcinomes épidermoïdes du canal anal localement avancés ou métastatiques.

Identification de l'étude	Traitement	Type d'étude	Nombre de patient N	Population	Critère de jugement principal
NCT03519295 (SCARCE)	mDCF + atezolizumab vs mDCF	Phase II randomisée	99	Naifs de traitement	SSP à 12 mois
NCT03597295 (POD1UM-202)	INCMGA00012	Phase II, simple bras	81	Progression sous sels de platine	Taux de réponse objectif
NCT03944252 (CARACAS)	Cetuximab + avelumab vs avelumab	Phase II randomisée	54	Progression après au moins une ligne de traitement	Taux de réponse objectif
NCT02314169	Nivolumab + ipilimumab vs nivolumab	Phase II	137	Progression après au moins une ligne de traitement	Taux de réponse objectif et SSP
EudraCT No. 2019-004749-33	BI 754091 + BI 836880 vs BI 754091	Phase II randomisée	120	Progression après au moins une ou deux lignes de traitement	Taux de réponse objectif